



REVISIÓ SOBRE L'EFFECTIVITAT DELS CORTICOIDES EN LES PNEUMÒNIES HOSPITALITZADES ADQUIRIDES A LA COMUNITAT

Sílvia Castellet Farrús

Tutor: Dr. Vicenç Falcó

Universitat Autònoma de Barcelona

Hospital Vall d'Hebron

Juny 2016

ÍNDIX

RESUM	2
1. INTRODUCCIÓ.....	4
2. OBJECTIU DEL TREBALL.....	6
3. METODOLOGIA.....	6
4. RESULTATS.....	6
5. DISCUSSIÓ.....	19
6. CONCLUSIONS	25
7. BIBLIOGRAFIA	27

RESUM

Antecedents: les pneumònies són la primera causa de mort infecciosa al món. Els corticoides podrien ser un tractament adjuvant útil per intentar reduir la seva mortalitat.

Objectiu: avaluar l'efectivitat dels corticoides com a tractament adjuvant en les pneumònies adquirides a la comunitat que requereixen hospitalització.

Metodologia: s'ha realitzat una recerca a la base de dades Pubmed dels darrers 15 anys sobre articles que avaluen l'ús de corticoides en pneumònies adquirides a la comunitat hospitalitzades. S'han seleccionat dos estudis retrospectius, cinc assajos clínics i cinc metanàlisis.

Resultats: no s'observen diferències estadísticament significatives en mortalitat entre els grups tractats amb i sense corticoides, però sí en el subgrup de pneumònies greus. Els corticoides poden reduir el temps d'hospitalització. No s'ha observat un augment d'efectes adversos en els grups de corticoides.

Conclusions: els corticoides no semblen tenir un efecte en la disminució de la mortalitat en les pneumònies hospitalitzades. Tot i així, sí que tenen cert efecte en la reducció de la mortalitat de les pneumònies greus.

ABSTRACT

Background: community-acquired pneumonia (CAP) is the most common infectious cause of death in the world. Adjunctive corticosteroid therapy could reduce mortality.

Purpose: to examine the effect of corticosteroid in patients hospitalized with community-acquired pneumonia.

Methods: Pubmed database from the last 15 year was searched. Studies analysing adjunctive corticosteroid therapy in hospitalized patients with CAP were evaluated. Two retrospective studies, five randomized clinical trials and five meta-analysis were chosen.

Results: there is no statistical difference in mortality between groups treated with and without corticosteroids, although there is a reduction in mortality in patients with severe CPA. Moreover, corticosteroids may reduce length of hospital stay. Adverse events no differ between groups.

Conclusions: corticosteroids don't seem to have an impact on mortality in hospitalized CAP. However, they may reduce mortality in severe CAP.

1. INTRODUCCIÓ

Les infeccions de tracte respiratori inferior (ITRI) representen la causa de mort infecciosa més prevalent al món, sent responsable de gairebé 3,5 milions de morts anualment, segons l'Organització Mundial de la Salut ⁽¹⁾. A més, són considerades la segona causa de pèrdua d'anys de vida durant l'any 2013, segons *The Global Burden of Disease Study*.

La incidència de les pneumònies s'estima entre 1,5 i 14,0 casos per cada 1000 persones-any. Els pacients que no necessiten hospitalització presenten una mortalitat menor a l'1% mentre que la mortalitat a curt termini (intrahospitalària i als 30 dies) de les pneumònies hospitalitzades es troba entre el 4 i el 18%. Aquesta mortalitat encara augmenta més en pacients ingressats en Unitats de Cures Intensives (UCI), fins al 50% ⁽²⁾. A més, s'estima que la hospitalització de les pneumònies adquirides a la comunitat costa més de 10 bilions d'euros a Europa i més de 10 bilions de dòlars als Estats Units anualment ⁽³⁾.

El pronòstic de les pneumònies va millorar considerablement amb l'aparició dels antibiòtics però, tot i així, la mortalitat i morbiditat a llarg termini segueixen sent elevades ⁽⁴⁾. Per intentar reduir-les, actualment existeixen noves línies d'investigació que tenen com a objectiu millorar l'abordatge de les pneumònies. Algunes d'aquestes línies d'investigació són les que s'expliquen a continuació.

La implementació d'un diagnòstic ràpid mitjançant les tècniques de PCR per virus i bacteris pretén incrementar el número de diagnòstics microbiològics i, conseqüentment, iniciar més precoçment el tractament específic. Estudis actuals pretenen valorar la seva implementació a la pràctica clínica diària.

La combinació de diferents antibiòtics pel tractament de les pneumònies és una altra font de debat entre la comunitat científica. En alguns casos (pacients ingressats a Unitat de Cures Intensives o en bacterièmies per *Streptococcus pneumoniae*) la biteràpia ha

demostrat ser efectiva. Actualment, nous estudis pretenen trobar altres subgrups de pacients que se'n puguin beneficiar.

A més, s'ha demostrat una associació entre pacients que han patit una pneumònia i un augment de risc de complicacions cardiovasculars a llarg termini. Sembla que la inflamació residual que persisteix després de la pneumònia juga un paper fonamental en l'activació de vies de la coagulació que acaba desembocant en complicacions cardiovasculars. S'estan duent a terme estudis observacionals que segueixen pacients amb pneumònies curades per tal d'entendre la fisiopatologia d'aquesta relació i poder incidir en ella.

Per últim, altres línies d'investigació estan centrades en analitzar si l'ús adjuvant d'altres fàrmacs pot millorar el pronòstic de les pneumònies. Entre aquests fàrmacs, trobem immunoglobulines M, anticossos monoclonals o altres molècules que bloquegen les toxines dels patògens i els corticoides.

En les pneumònies, les citokines que es produeixen localment al pulmó són necessàries per controlar i eliminar la infecció primària. Aquesta resposta inflamatòria que es genera per l'augment de citokines pot acabar donant lloc a una disfunció orgànica. És a dir, la resposta inflamatòria ha de ser suficient per controlar la infecció local però no excessiva, per tal d'evitar una disfunció orgànica i repercussions sistèmiques. Els corticoides són uns potents inhibidors dels factors proinflamatoris. Es creu que, en dosis baixes, poden disminuir la resposta sistèmica i evitar les seves conseqüències ⁽⁵⁾. Per tal d'avaluar aquesta relació, s'han realitzat diversos estudis observacionals, assajos clínics i metanàlisis que han aportat resultats controvertits sobre aquest aspecte. Aquest treball és una revisió dels estudis i els resultats publicats fins ara.

2. OBJECTIU DEL TREBALL

Avaluar la utilitat dels corticoides com a tractament adjuvant en les pneumònies adquirides a la comunitat que requereixen hospitalització.

3. METODOLOGIA

Per a poder realitzar aquesta revisió bibliogràfica, s'ha fet una recerca a la base de dades "Pubmed" dels articles publicats en els últims 15 anys amb les següents paraules claus: "community-acquired pneumonia", "steroids", "corticosteroids", "dexamethasone" or "prednisone".

Els estudis seleccionats s'han classificat en estudis observacionals, assaigs clínics i metanàlisis. En total, aquesta revisió bibliogràfica inclou dos estudis observacionals, cinc assajos clínics i cinc metanàlisis.

Per a cada estudi s'han analitzat les característiques de la mostra inclosa: el número total de pacients inclosos, els criteris d'inclusió i d'exclusió i la intervenció duta a terme. A més, s'han classificat en funció si només inclouen pacients amb pneumònies greus o no. També s'ha analitzat l'objectiu primari i les variables secundàries (sobretot la mortalitat) i les limitacions del propi estudi.

4. RESULTATS

ESTUDIS OBSERVACIONALS

Un dels primers estudis descriptius que es van publicar sobre l'ús de corticoides en pneumònies va ser realitzat per Garcia-Vidal et al (2007)⁽⁶⁾. En aquest estudi observacional i retrospectiu es van incloure un total de 308 pacients amb pneumònia severa (escala PSI IV o V): 70 havien sigut tractats amb corticoides i 238 no. Analitzant les indicacions per les quals els pacients van ser tractats amb corticoteràpia: 47 per broncospasme en el context d'una malaltia pulmonar obstructiva crònica, 14 per

broncospasme sense història pulmonar prèvia, 2 per asma crònic, 2 per fibrosi pulmonar idiopàtica i 5 per raó desconeguda. De mitjana, els pacients van rebre una dosi de 45,7mg cada 24h de metilprednisolona durant uns 11,4 dies.

Respecte els resultats, l'ús de corticoteràpia sistèmica es va relacionar amb una disminució de la mortalitat (OR 0,287 amb IC 95%: 0,113-0,732). De totes maneres, el mateix estudi admet que la presència de MPOC pot ser un factor de confusió i que calen més estudis per analitzar aquesta relació.

L'altre estudi retrospectiu i observacional va ser realitzat per Tagami et al (2015) ⁽⁷⁾. Es van seleccionar pacients amb pneumònia adquirida a la comunitat greu que haguessin requerit ventilació mecànica en els primers 7 dies d'ingrés. Inicialment es van dividir en dos grups en funció si els pacients havien requerit catecolamines (n=982) o no (n=1886). Els pacients que havien rebut corticoides van rebre una dosi d'entre 0,5/2,5mg/kg/dia de metilprednisolona en infusió intravenosa o equivalents. Els pacients que havien rebut corticoides durant 3 dies o no n'havien rebut cap dosi durant els primers set dies van ser exclosos de l'estudi. La variable principal de l'estudi va ser la mortalitat als 28 dies.

Dins del grup de pacients que havien requerit catecolamines (pacients en xoc), es va observar una diferència significativa de mortalitat entre el grup de corticoides i el grup control (25,3% *versus* 32,6%; p=0.01), amb una OR de 0,68 (IC 95%: 0,50-0,92; p=0.01). Dins del grup de pacients amb pneumònia severa sense xoc, no es van trobar diferències significatives de mortalitat entre els dos grups, 17,7% *versus* 15,6%; p=0,24, amb una OR de 1,2 (IC 95%: 0,92-1,5; p=0,18).

Pel que fa a les limitacions, és un estudi retrospectiu i observacional, sense randomització. El mateix estudi admet que es poden no haver detectat factors de confusió que podrien

alterar els resultats. Tot i així, per a seleccionar els pacients es va fer un emparellament un a un per tal que els grups de corticoides i control fossin el més semblant possible.

Autors de l'estudi (any publicació)	Població inclosa	Grups estudiats	Variable estudiada	Resultats
Garcia-Vidal et al (2007)	Pneumònies severes	Corticoteràpia vs no-corticoteràpia	Mortalitat	OR 0,287 IC 95%: 0,113-0,732
Tagami et al (2015)	Pneumònies severes que van requerir ventilació mecànica	Corticoteràpia vs no-corticoteràpia	Mortalitat global als 28 dies	OR 1,2 IC 95%: 0,92-1,5; p=0,18

TAULA 1: RESUM ESTUDIS OBSERVACIONALS

ASSAJOS CLÍNICS

Un dels primers assajos clínics sobre l'ús de corticoteràpia en pneumònies va ser realitzat per Confalonieri et al (2004) ⁽⁸⁾. Van realitzar un assaig clínic randomitzat i doble cec on es van incloure 46 pacients amb criteris de pneumònia greu i els van randomitzar en dos grups: grup corticoides (n=23) i grup control (n=23). El primer grup va rebre un bolus de 200 mg de hidro cortisona seguit d'una infusió contínua de 10mg/h durant 7 dies. Les variables principals van ser: millora de la relació $PaO_2 : FiO_2$ al dia 8, disfunció multiorgànica al dia 8 i aparició de xoc sèptic tardà.

Respecte els resultats, la millora de la relació $PaO_2 : FiO_2$ al dia 8 es va observar en un 87% (n=20, grup hidro cortisona) *versus* 39% (n=9, grup placebo), amb una p=0,0018. Els pacients amb disfunció multiorgànica al dia 8 eren del 35% (n=8, grup hidro cortisona) *versus* 70% (n=16, grup placebo), amb una p=0,02. L'aparició de xoc sèptic tardà al dia 8 era del 0% (n=0, grup hidro cortisona) *versus* 43% (n=9, grup placebo), amb una p=0,001. La mortalitat als 60 dies es va estudiar com una variable secundària i aquesta va ser del 0% (n=0, grup hidro cortisona) *versus* 38% (n=8, grup control), amb una p=0,001.

Pel que fa a les limitacions, cal remarcar que és un estudi amb una n molt petita (n=46), l'estudi es va acabar abans de temps ja que les diferències entre els dos grups eren molt significatives. Una altra de les limitacions és que es van dissenyar uns criteris d'inclusió molt estrictes. Això va fer que en tres anys que va durar l'estudi i en els sis centres que hi participaven, només 69 pacients van complir els criteris d'inclusió. Calen més estudis per tal de valorar si pacients amb perfils més diversos també es poden beneficiar d'aquest tractament.

Un altre assaig clínic sobre l'efecte dels corticoides en pneumònies va ser publicat l'any 2010 per Snijders et al ⁽⁹⁾. Van realitzar un assaig clínic randomitzat, doble cec, comparant 40mg de prednisolona al dia durant 7 dies *versus* placebo. Es van incloure pacients majors de 18 anys, amb simptomatologia clínica de pneumònia i amb aparició de nova condensació a la radiografia de tòrax. Al grup de prednisolona es van incloure 104 pacients i al grup placebo n'eren 109. La variable principal d'estudi va ser la resolució clínica als 7 dies.

A l'analitzar els resultats, segons intenció de tractament, es va obtenir una OR 0,72 (IC 95%: 0,35-1,49, p=0,38) per a la variable principal. Altres variables secundàries que es van analitzar van ser la durada de l'hospitalització (HR:1,15 amb IC95%: 0,81-1,55 i p=0,36), el temps fins aconseguir l'estabilitat clínica (HR: 1,14 amb IC95%: 0,82-1,59 i p=0,44) i la mortalitat als 30 dies (OR: 1,05 amb IC95%: 0,33-3,37 i p=0,93). Tampoc es van observar diferències significatives entre els efectes adversos del tractament. A més, es van analitzar les variables dins del subgrup de pneumònies greus (PSI IV-V) i es va trobar una relació entre corticoides i resolució clínica al 7è dia de OR 0,74 (IC 95%:0,31-1,77, p=0,50) mentre que amb la mortalitat als 30 dies es va obtenir una OR 0,93 (IC 95%:0,25-3,46, p=0,91).

Pel que fa a les limitacions de l'estudi, cal tenir en compte que la variable principal no és la mortalitat, sinó la resolució clínica al 7è dia. La definició d'aquesta variable és molt subjectiva i pot portar a biaixos. A més, el propi estudi indica que la pauta d'una dosi de prednisolona un cop al dia no es pot comparar amb la infusió continua de hidrocortisona, admetent que pot ser que el nivell de prednisolona no estigués en rang terapèutic les 24 hores del dia.

El tercer assaig clínic va ser publicat per Meijvis et al a la revista *The Lancet* l'any 2011 ⁽⁵⁾. Es va dur a terme un assaig clínic randomitzat, doble cec i comparat amb placebo. Es van incloure pacients majors de 18 anys amb confirmació de pneumònia adquirida a la comunitat. Van participar un total de 304 pacients: 151 van ser tractats amb dexametasona (bolus de 5mg intravenosos cada dia durant 4 dies) i 153 tractats amb placebo (1ml d'aigua estèril intravenosa cada dia durant 4 dies). La variable principal va ser la durada de l'hospitalització en dies.

Pel que fa a l'anàlisi dels resultats, la duració mitjana d'hospitalització en el grup de dexametasona va ser de 6,5 dies (IQR: 5,0-9,0) *versus* 7,5 dies (IQR: 5,3-11,5), $p=0,0480$. En una anàlisi Kaplan-Meier, la duració d'hospitalització es va relacionar amb una HR:1,46 (IC 95%: 1,13-1,89; $p=0,0478$).

Pel que fa a les variables secundàries, ni la mortalitat (9(6%) *vs* 11(7%), $p=0,68$), ni l'ingrés a la UCI (7(5%) *vs* 10(7%), $p=0,47$) ni la readmissió a l'hospital als 30 dies de l'alta (7(5%) *vs* 7(5%), $p=0,98$) van mostrar diferències significatives. A més, tampoc es van trobar diferències significatives pel que fa als efectes adversos de la corticoteràpia: ni hiperglicèmies que requereixin tractament (7 (5%) *vs* 5 (3%), $p=0,57$) ni sobreinfeccions (7 (5%) *vs* 5 (3%), $p=0,54$).

Pel que fa a les limitacions, cal destacar que els resultats no es poden extrapolar a tots els pacients amb pneumònia adquirida a la comunitat. Per exemple, els pacients amb malaltia pulmonar obstructiva crònica estan infrarepresentats en l'estudi, ja que usualment ja requereixen corticoteràpia sistèmica i per tant van ser exclosos de l'estudi. A més, utilitzen la variable temps d'hospitalització com a subrogada de la mortalitat.

Per altra banda, l'ingrés a la UCI també és una variable analitzada en aquest estudi. Els pacients ingressats a la UCI van ser tractats amb corticoteràpia segons el protocol de sèpsia. És per això que no s'ha pogut estudiar la relació entre corticoides i ventilació mecànica.

L'any 2015 Torres et al van publicar els resultats d'un assaig clínic en pacients amb pneumònies greus ⁽¹⁰⁾. Es va realitzar un assaig clínic multicèntric, randomitzat i doble cec. Es van incloure un total de 120 pacients majors de 18 anys amb criteris de pneumònia greu i amb PCR > 150mg/L a l'arribada a urgències. Un grup (n=61) va rebre 0,5 mg/Kg de metilprednisolona en bolus intravenosos cada 12h durant 5 dies. El grup control (n=59) va rebre placebo, seguint les mateixes pautes que l'altre grup. La variable principal de l'estudi és el fracàs del tractament.

Pel que fa als resultats del fracàs de tractament, aquest va ser del 13% (n=8) en el grup de corticoides i del 31% (n=18) en el grup control. La OR va ser del 0,33 (IC 95%: 0,12-0,90, p=0,03).

Pel que fa a les variables secundàries, no es van obtenir diferències estadísticament significatives en el temps fins arribar a l'estabilitat clínica (HR 1,11 amb IC 95%: 0,72-1,71 i p=0,64), durada d'hospitalització (HR 0,61 amb IC95%: 0,19-1,93 amb p=0,40) ni mortalitat intrahospitalària (OR 0,57 amb IC95%: 0,16-2,00, p=0,38).

Pel que fa a les limitacions, el número de pacients que calia incloure en l'estudi es va calcular a partir del fracàs del tractament d'un estudi previ amb criteris d'inclusió semblants, però el fracàs de tractament en el grup placebo de l'actual estudi va ser menor del previst. En conseqüència, l'estudi actual té menys poder estadístic del que s'esperava en un inici.

Per altra banda, l'estudi assenyala que només es van donar corticoides durant 5 dies i ja hi ha estudis que suggereixen que cal un tractament més llarg per observar benefici en els pacients amb pneumònies.

Per últim, Blum et al van publicar també l'any 2015 a *The Lancet* els resultats d'un assaig clínic multicèntric, doble cec i randomitzat ⁽⁴⁾. Aquest assaig va incloure un total de 785 pacients majors de 18 anys amb diagnòstic de pneumònia adquirida a la comunitat. El primer grup (n=392) va ser tractat amb 50 mg de prednisona diària durant 7 dies mentre que el grup control (n=393) va rebre placebo durant els mateixos dies. La variable principal de l'estudi va ser el temps fins aconseguir l'estabilitat clínica, definida com els dies des de l'ingrés fins que els signes vital estiguin estables durant 24 hores o més.

Pel que fa als resultats, la variable principal (temps fins a l'estabilitat clínica) es va relacionar amb l'ús de prednisona amb una HR 1,33 (IC 95%: 1,15-1,50; p<0,0001).

Pel que fa a variables secundàries, el temps en dies fins l'alta hospitalària es va associar a una HR de 1,19 (IC 95%:1,04-1,38; p=0,012). La variable mortalitat als 30 dies no va obtenir diferències estadísticament significatives (OR de 1,24 amb IC 95%: 0,59-2,62 i p=0,57), com tampoc el percentatge de pacients que van requerir una readmissió a l'hospital (OR 1,14 amb IC 95%: 0,67-1,93 i p=0,64).

Referent als efectes adversos, es va observar un major número d'efectes adversos compatibles amb l'ús de corticoides en el grup de prednisona. Dins d'aquest grup es va

observar una incidència major de hiperglicèmies (que van requerir insulina) amb OR 1,96 (IC 95%: 1,31-2,93; $p=0,0010$). La resta d'efectes adversos compatibles amb l'ús de corticoides van tenir una incidència molt baixa i semblant entre els dos grups.

Pel que fa a les limitacions, la variable principal de l'estudi (temps fins a l'estabilitat clínica) és una variable subjectiva que depèn de molts altres paràmetres. Tot i així, és una variable freqüentment usada i acceptada en estudis sobre pneumònies adquirides en la comunitat. Per altra banda, com que la variable principal de l'estudi no és la mortalitat, els resultats referents a aquesta variable no són del tot fiables ja que les dades poden estar subjectes a biaix.

Autors de l'estudi (any publicació)	Població inclosa	Número de pacients total inclosos (pacients corticoides i pacients control)	Tipus d'intervenció	Variable principal	Resultats	Variable mortalitat: resultats
Confalonieri et al (2004)	Pneumònies greus	46 pacients (23 i 23)	Bolus iv de 200mg de hidro cortisona + infusió 10mg/h per 7 dies	-Millora relació PaO ₂ : FiO ₂ -Disfunció multiorgànica -Xoc sèptic tardà	- 87% vs 39%, p=0,0018 -35% vs 70%, p=0,02 -0% vs 43%, p=0,001	Mortalitat als 60 dies: 0% vs 38% P=0,001
Snijders et al (2010)	Pneumònies hospitalitzades	213 pacients (104 i 109)	40mg de prednisolona al dia per 7 dies	Resolució clínica al 7è dia	OR 0,72 IC 95%: 0,35-1,49; p=0,38	Mortalitat als 30 dies: OR 1,05 IC 95%: 0,33-3,37 p=0,93
Meijvis et al (2011)	Pneumònies hospitalitzades	304 pacients (151 i 153)	5 mg de dexametasona iv al dia per 4 dies	Durada d'hospitalització	HR1,46 IC 95%: 1,13-1,89; p=0,0478	Mortalitat als 30 dies: 6% (9) vs 7% (11) p=0,68
Torres et al (2015)	Pneumònies greus + PCR >150mg/L	120 pacients (61 i 59)	Bolus iv de 0,5mg/kg de metilprednisolona cada 12h per 5 dies	Fracàs del tractament	OR 0,33 IC 95%: 0,12-0,90; p=0,03	Mortalitat intrahospitalària: OR 0,57 IC 95%: 0,16-2,00 p=0,38
Blum et al (2015)	Pneumònies hospitalitzades	785 pacients (392 i 393)	50mg de prednisona al dia durant 7 dies	Temps fins a l'estabilitat clínica	HR 1,33 IC 95%: 1,15-1,50; p<0,0001	Mortalitat als 30 dies: OR 1,24 IC 95%: 0,59-2,62 p=0,57

TAULA 2: RESUM ASSAIGS CLÍNICS

METANÀLISIS

Una de les primeres metanàlisi que es van publicar sobre la corticoteràpia en pneumònies va ser l'any 2012 per Nie et al ⁽¹¹⁾. En la metanàlisi es van incloure 9 assajos clínics amb un total de 1001 pacients: 468 pacients tractats amb algun corticoide i 533 pacients en els grups control. La durada de la corticoteràpia és molt variable, d'un a 9 dies. La variable principal estudiada va ser la mortalitat.

Pel que fa als resultats, la mortalitat es va relacionar amb una OR de 0,62 (IC 95%: 0,37-1,04; $p=0,07$; $I^2=13\%$). A l'analitzar la mortalitat en subgrups, es van obtenir dades estadísticament significatives en els pacients amb pneumònies greus ($n=214$): OR 0,26 (IC 95%: 0,11-0,64; $p=0,003$; $I^2=0\%$).

Una altra dada interessant és l'anàlisi de la mortalitat en els pacients que havien rebut tractament amb corticoides durant més de 5 dies ($n=523$) i aquells que n'havien rebut menys de 5 dies ($n=447$). En el primer grup es va obtenir una OR de 0,51 (IC 95%: 0,26-0,97; $p=0,04$; $I^2=37\%$) mentre que el segon no va ser estadísticament significatiu, OR de 0,87 (IC 95% 0,37-2,05; $p=0,75$; $I^2=0\%$).

Per últim, també es van analitzar alguns efectes secundaris de la corticoteràpia: hemorràgia gastroduodenal, sobreinfecció o hiperglicèmies. Aquesta última va ser l'única estadísticament significativa amb OR 2,64 (IC 95%: 1,68-4,15; $p<0,0001$; $I^2=0\%$).

Per últim, l'estudi inclou un test de Egger que no va obtenir biaix de publicació estadísticament significatiu ($p=0,556$). A més, l'heterogeneïtat no va ser estadísticament significativa en la majoria de les dades i, per tant, no sembla que hagi influït en els resultats.

Cheng et al van publicar l'any 2014 una altra metanàlisi sobre corticoteràpia en pacients amb pneumònies greus ⁽¹²⁾. Es van incloure 4 assajos clínics amb un total de 264 pacients:

134 tractats amb algun corticoide i 130 en el grup control. La durada del tractament amb corticoides va variar de 7 a 9 dies. La variable principal estudiada va ser la mortalitat.

Referent als resultats, la mortalitat es va relacionar amb una OR 0,39 (IC 95%: 0,17-0,90; $p=0,03$; $I^2=46\%$). L'heterogeneïtat del resultat és elevada i el nombre d'estudis inclosos en aquesta metanàlisi és limitat. Conseqüentment, els resultats han de ser tractats amb precaució i es necessitarien més estudis en pneumònies greus per tal de confirmar aquesta associació. Per últim i referent al biaix de publicació, en aquesta metanàlisi no es va poder analitzar degut al número limitat d'assajos clínics inclosos.

L'any 2015 Siemieniuk et al van publicar una nova metanàlisi sobre corticoteràpia en pacients amb pneumònies hospitalitzades ⁽³⁾. Van incloure 13 assajos clínics amb 2005 pacients. La durada de la corticoteràpia varia d'entre 1 a 10 dies. La principal variable de l'estudi va ser la mortalitat.

Pel que fa als resultats, la mortalitat es va relacionar amb una RR 0,67 (IC 95%: 0,45-1,01; $I^2=6\%$). A l'analitzar la mortalitat en el subgrup de pneumònies greus ($n=388$) es va obtenir una RR 0,39 (IC 95%: 0,20-0,77; $I^2=0\%$). Aquesta metanàlisi també va estudiar altres variables com ara la necessitat de ventilació mecànica (RR 0,45; IC 95%: 0,26-0,79; $I^2=0\%$), la síndrome de destret respiratori (RR 0,24; IC 95%: 0,10-0,56; $I^2=0\%$) o l'admissió a la UCI (RR: 0,69; IC 95%: 0,46-1,03; $I^2=0\%$). El número d'esdeveniments va ser reduït i, en conseqüència, cal tractar aquestes últimes dades amb precaució.

A l'analitzar la durada de l'hospitalització es va trobar una diferència mitjana entre grups de -2,96 (IC: -5,18 a -0,75) però amb una alta heterogeneïtat ($I^2=94\%$), fet que fa poc valorable aquestes dades. Pel que fa al temps fins a l'estabilitat clínica, sí que es va observar una disminució en el grup de corticoteràpia, amb una diferència mitjana de -1,22 (IC: -2,08 a -0,35 dies; $I^2=38\%$).

Pel que fa als efectes adversos, l'únic que va obtenir diferències estadísticament significatives va ser la hiperglucèmia en el grup de corticoides: RR 1,49 (IC 95%: 1,01 – 2,19; $I^2=6\%$). Ni les hemorràgies gastrointestinals, ni complicacions neuropsiquiàtriques severes ni la rehospitalització van mostrar diferències estadísticament significatives.

Pel que fa al biaix de publicació, la metanàlisi no va detectar-ne. A més, dels 13 assajos clínics inclosos en l'estudi, el 70,4% es considera que tenen un baix risc de biaix.

Una altra metanàlisi sobre corticoteràpia en pneumònies hospitalitzades va ser realitzada per Horita et al l'any 2105 ⁽¹³⁾. En aquesta metanàlisi es van incloure 10 assajos clínics amb 1780 pacients. La durada del tractament amb corticoides va ser d'entre 3 i 7 dies, menys en un assaig clínic on només es va donar un bolus de hidrocortisona de 10mg/kg. La variable principal estudiada va ser la mortalitat.

En referència als resultats, la mortalitat es va relacionar amb una OR de 0,80 (IC 95%: 0,53-1,21; $p=0,29$; $I^2=0\%$). A l'analitzar la mortalitat en subgrups, en el subgrup de pneumònies greus es va obtenir una OR 0,41 (IC 95%: 0,19-,0,90; $p=0,03$, $I^2=0\%$). Pel que fa a altres variables, també es va estudiar la durada en dies fins l'alta hospitalària (HR 1,23 amb IC95%: 1,07-1,41 una $p=0,003$ i $I^2=14\%$), temps fins a l'estabilitat clínica (HR 1,29 amb IC95%: 1,14-1,45 i una $p<0,001$ i $I^2=0\%$) i temps d'estada a la UCI (diferència mitjana de -1,30 dies amb IC95%: -3,04 a 0,44 i una $p=0,14$ i $I^2=25\%$).

Finalment, els efectes adversos de la corticoteràpia no van poder ser estudiats en aquesta metanàlisi ja que les dades recollides tenien mètodes de recollida molt diferents que feien poc valorables les comparacions. A més, tampoc es van poder establir comparacions entre diferents pautes de corticoteràpia per la falta de dades als assajos clínics.

Per última, la darrera metanàlisi analitzada en aquest treball va ser publicada l'any 2016 per Wan et al ⁽¹⁴⁾. Aquest treball inclou nou assajos clínics amb 1667 pacients. La durada

del tractament amb corticoides va tenir una mitjana de 7 dies amb una dosi equivalent a 30mg/dia de metilprednisolona. La variable principal és la mortalitat.

Segons aquesta metanàlisi, els corticoides no van demostrar una reducció significant de la mortalitat (RR 0,72 amb IC 95%: 0,43-1,21; $p=0,22$ i $I^2=27\%$). En l'anàlisi del subgrup de mortalitat en pneumònies greus, es va obtenir una RR 0,64 (IC 95%: 0,32-1,29; $p=0,21$ i $I^2=0\%$). Sobre altres variables analitzades, no es va obtenir dades concloents sobre la durada de l'hospitalització, el temps fins a l'estabilitat clínica o la durada a la UCI, tot i que sí que es van observar disminucions en el grup de corticoides respecte els grups controls. A més, el tractament amb corticoides tampoc es va associar amb més efectes adversos, incloent hiperglicèmies, empiemes, hemorràgies gastrointestinals ni sobreinfeccions.

Pel que fa al risc de biaix, la gràfica en embut (*funnel plot*) va constatar que no hi ha biaix de publicació.

Autors de l'estudi	Estudis que s'analitzen (pacients inclosos)	Població inclosa	Variable principal	Resultats
Nie et al (2012)	9 assajos clínics (1001)	Pneumònies hospitalitzades	Mortalitat	OR: 0,62 IC 95%: 0,37-1,04 $p=0,07$
Cheng et al (2014)	4 assajos clínics (264)	Pneumònies greus	Mortalitat	OR 0,39 IC 95%: 0,17-0,90; $p=0,03$; $I^2=46\%$
Siemieniuk et al (2015)	13 assajos clínics (2005)	Pneumònies hospitalitzades	Mortalitat	RR 0,67 IC 95%: 0,45-1,01; $I^2=6\%$
Horita et al (2015)	10 assajos clínics (1780)	Pneumònies hospitalitzades	Mortalitat	OR 0,80 IC 95%: 0,53-1,21; $p=0,29$; $I^2=0\%$
Wan et al (2016)	9 assajos clínics (1667)	Pneumònies hospitalitzades	Mortalitat	RR 0,72 IC 95%: 0,43-1,2; $p=0,22$ i $I^2=27\%$

TAULA 3: RESUM DE LES METANÀLISIS

5. DISCUSSIÓ

Per tal d'estudiar l'efectivitat de la corticoteràpia en el tractament dels pacients amb pneumònies que requereixen hospitalització es poden analitzar diverses variables. Com ja s'ha dit a la introducció, un dels principals problemes de les pneumònies és la seva elevada mortalitat i, en conseqüència, la mortalitat és la variable més rellevant i en la primera en què se centrarà aquesta discussió.

De les quatre metanàlisis i tres assajos clínics que inclouen tot tipus de pneumònies hospitalitzades (greus i no greus), no n'hi ha cap que obtingui dades estadísticament significatives que permetin assegurar que la corticoteràpia disminueix la mortalitat. Tot i així, és necessari assenyalar que la majoria dels assajos clínics utilitzen variables subrogades enlloc de la mortalitat com a variable principal i, en conseqüència, el número de pacients inclosos en l'estudi pot no ser l'adequat per mostrar diferències en aquesta variable.

Per altra banda, és interessant observar els resultats en el subgrup de pneumònies greus. En totes les metanàlisis, menys en la metanàlisi de Wan et al, es recullen dades que permeten afirmar que la corticoteràpia redueix la mortalitat en aquest subgrup. Tot i així, alguns d'aquests estudis reconeixen que, al no ser l'objectiu principal de la majoria dels assajos clínics, el número de pacients necessaris per poder confirmar aquesta relació és major al que s'inclou als estudis.

Autors de l'estudi	Tipus de treball	Mortalitat en pneumònies greus: resultats
Confalonieri et al (2004)	Assaig clínic	Mortalitat als 60 dies: 0% vs 38% p=0,001
Torres et al (2015)	Assaig clínic	Mortalitat intrahospitalària: OR 0,57 IC 95%: 0,16-2,00 p=0,38
Nie et al (2012)	Metanàlisi	Mortalitat: OR 0,26 IC 95%: 0,11-0,64 p=0,003
Cheng et al (2014)	Metanàlisi	OR 0,39 IC 95%: 0,17-0,90; p=0,03; I ² =46%
Siemieniuk et al (2015)	Metanàlisi	Mortalitat: RR 0,39 IC 95%: 0,20-0,77
Horita et al (2015)	Metanàlisi	Mortalitat: OR 0,41 IC 95%: 0,19-0,90 p=0,03

TAULA 4: RESULTATS DE MORTALITAT EN PNEUMÒNIES GREUS

Deixant de banda la mortalitat, hi ha altres variables que ens poden ser útils per valorar aquesta relació entre corticoteràpia i pneumònies. Són les anomenades variables d'efectivitat i en formen part el temps fins aconseguir l'estabilitat clínica, el temps d'hospitalització o la resolució clínica als 7 dies. Una disminució d'aquestes variables permetria una recuperació més ràpida dels pacients i una reducció del cost total destinat a les pneumònies.

La variable d'efectivitat més utilitzada en aquests treballs és el temps fins a l'estabilitat clínica. Tres metanàlisis i dos assajos clínics tracten específicament aquesta variable. En tots els grups de corticoides s'observa una reducció del temps fins a aconseguir l'estabilitat clínica, tot i que en el treball de Wan et al i en el de Sneijders et al aquestes diferències no són estadísticament significatives.

Autors de l'estudi	Tipus de treball	Temps fins a l'estabilitat clínica: resultats
Snijders et al (2010)	Assaig clínic	HR: 1,14 IC95%: 0,82-1,59; p=0,44
Blum et al (2015)	Assaig clínic	HR 1,33 IC 95%: 1,15-1,50; p<0,0001
Siemieniuk et al (2015)	Metanàlisi	Diferència mitjana -1,22 IC: -2,08 a -0,35 dies; I ² =38%
Horita et al (2015)	Metanàlisi	HR 1,29 IC95%: 1,14-1,45; p<0,001; I ² =0%
You-Dong Wan et al (2016)	Metanàlisi	L'estudi no aporta dades

TAULA 5: RESULTATS DE LA VARIABLE "TEMPS FINS A L'ESTABILITAT CLÍNICA"

Pel que fa a altres variables semblants, com el temps d'hospitalització o la resolució clínica, s'obtenen resultats semblants. En els grups de corticoides s'observa una disminució però en molts casos aquestes no són estadísticament significatives.

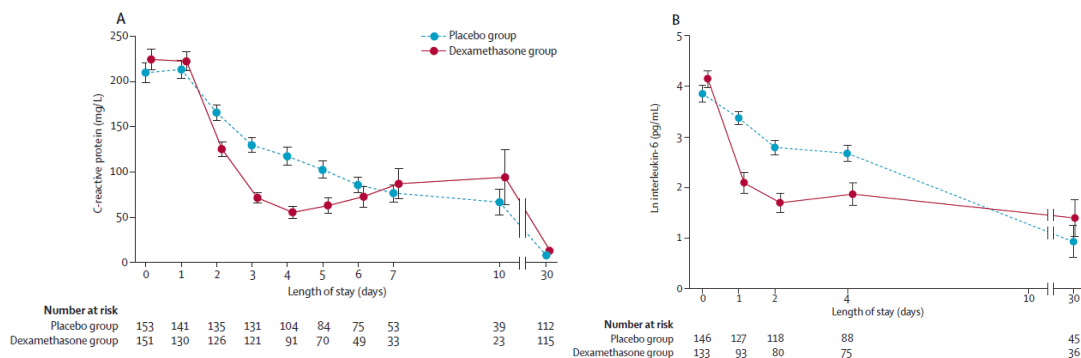
El principal problema d'aquestes variables és que cada estudi en fa una definició diferent i, al analitzar-les en metanàlisis, són difícilment comparables i s'obtenen dades poc fiables.

Per altra banda i com ja s'ha anomenat a la introducció, la disfunció orgànica conseqüència de la inflamació pulmonar pot desencadenar una resposta inflamatòria sistèmica. L'administració de corticoides pretén frenar aquesta resposta sistèmica i evitar les complicacions. Per tal de valorar la inflamació sistèmica i l'efecte antiinflamatori dels corticoides, alguns assajos clínics mesuren els nivells de PCR, IL-6 i/o IL-10 en sèrum mentre els pacients estan hospitalitzats.

Un d'aquests estudis és el realitzat per Meijvis et al. En un inici, els nivells de PCR i IL-6 eren semblants entre grups i a mesura que avancen els dies aquests van disminuint. S'observa com aquest descens és més pronunciat en el grup de dexametasona respecte el grup control, fent-se evident a partir del dia 4. El dia 10, però, els nivells de IL-6 i PCR són lleugerament més elevats en el grup de dexametasona, és a dir, hi ha un efecte rebot en aquest grup. Tot i així, el nombre de readmissions no va ser més elevat en aquest grup

i, per tant, no sembla que aquest rebot tingui conseqüències negatives pel pacient. Per últim, els nivells de IL-10 no va mostrar diferències significatives entre els dos grups. Aquestes dades, doncs, sí que semblen concordar amb el fet que els pacients que prenen corticoides tenen una recuperació més ràpida.

L'estudi de Snijders et al va analitzar només nivells de PCR i els resultats que van obtenir són semblants al de Meijvis et al, ja que també es descriu aquest rebot als 10 dies.



IL·LUSTRACIÓ 1: GRÀFICS EXTRETS DE L'ESTUDI DE MEIJVIS ON S'OBSERVEN ELS DESCENSOS EN ELS NIVELLS DE PCR I IL-6 I L'EFFECTE REBOT ALS 10-30 DIES ⁽⁵⁾

Un altre dels aspectes essencials per valorar el risc-benefici de la relació entre pneumònies i corticoteràpia és la presència d'efectes adversos. De les cinc metanàlisis analitzades, tres d'elles analitzen dades sobre efectes secundaris. Dos d'ells afirmen que l'ús de corticoteràpia provoca un augment de hiperglicèmies, que requereixen tractament amb insulina.

Pel que a altres efectes secundaris, en cap metanàlisi es demostra que els corticoides provoquen més risc d'hemorràgies gastrointestinals, sobreinfeccions o rehospitalitzacions, tal com es pot estudiar a la taula 6.

Per altra banda, a l'observar les dades dels assajos clínics, no sembla que els corticoides s'associïn amb més risc d'efectes adversos. Tot i així, el número d'esdeveniments és molt baix i, en conseqüència, l'estudi pot no tenir prou força per demostrar diferències.

Autors de l'estudi (any de publicació)	Efectes adversos analitzats			
Snijders et al (2010)	Hiperglicèmies: 5 (2,3%) vs 2 (0,9%) p=0,27	Confusió: 4 (1,9%) vs 3 (1,4%) p=0,72	Sobreinfecció: 10 (2,1%) vs 4 (1,9%) p=0,10	
Meijvis et al (2011)	Hiperglicèmies: 7(5%) vs 5 (3%) p=0,57	Sobreinfecció: 5% vs 3%, p=0,54		
Torres et al (2015)	Hiperglicèmies: 11(18%) vs 7 (12%), p=0,34	Insuficiència renal aguda 8 (13%) vs 8 (14%) p=0,85		
Blum et al (2015)	Hiperglicèmies: OR 1,96 IC 95%: 1,31-2,93, p=0,001	Hemorràgia gastrointestinal: 3 (1%) vs 4 (1%)	Delirium: 5 (1%) vs 2 (1%)	
Nie et al (2012)	Hiperglicèmies: OR 2,64 IC 95%: 1,68-4,15 p<0,0001, I ² =0%	Hemorràgies gastrointestinals: OR 1,67 IC 95%: 0,41-6,80 p=0,47, I ² =0%	Sobreinfecció: OR 1,36 IC 95%: 0,65-2,84 p=0,41, I ² =71%	
Siemieniuk et al (2015)	Hiperglicèmies: RR 1,49 IC 95%: 1,01 – 2,19, I ² =6%	Hemorràgies gastrointestinals: RR 0,82 IC 95%: 0,33-1,62, I ² =0%	Complicacions neuropsiquiàtriques greus: RR 1,65 IC 95%: 0,88-3,08, I ² =0%	Rehospitalitzacions RR 1,12 IC 95%: 0,59-2,13, I ² =0%
Wan et al (2016)	Hiperglicèmies: RR 1,32 IC 95%: 0,87- 2,00 p=0,19	Hemorràgies gastrointestinals: RR 1,26 IC 95%: 0,42-3,74 p=0,68	Sobreinfecció: RR 1,26 IC 95%: 0,64-2,47 p=0,51	Empiema: RR 0,66 IC 95%: 0,10-4,41 p=0,67

TAULA 6: RESULTATS DE LES VARIABLES SOBRE EFECTES ADVERSOS

Per últim, no hi ha assajos clínics que permetin comparar diferents pautes de corticoteràpia i cada assaig clínic utilitza la seva pròpia pauta. Respecte la durada del tractament, la majoria dels assajos que s'han analitzat en aquest treball utilitzen els corticoides entre 4 i 7 dies. Algunes metanàlisis sí que han comparat diferents durades de tractament. Per exemple, l'estudi de Nie et al va observar una disminució de la mortalitat

en aquells pacients que havien rebut corticoteràpia durant més de cinc dies. En canvi, no es va observar aquesta disminució en els pacients que havien rebut tractament cinc dies o menys. A més, la metanàlisi de Wan et al va observar una disminució de la mortalitat en aquells pacients que havien rebut una dosi acumulada de més de 300 mg de corticoides i aquells que havien rebut una dosi inicial en bolus, a part del tractament de manteniment. Tot i així, cal tractar aquestes dades amb precaució ja que aquestes diferències poden ser conseqüència del biaix inherent a l'anàlisi de subgrups. Per tant, més estudis són necessaris per tal de comprovar si aquestes afirmacions són vertaderes.

6. CONCLUSIONS

Per acabar aquesta revisió bibliogràfica sobre l'ús de corticoides com a tractament adjuvant de les pneumònies que requereixen hospitalització, es pot concloure que, analitzats els estudis publicats fins ara, aquest tractament no suposa una disminució de la mortalitat.

Tot i així, sembla que sí que influeixen sobre la disminució de l'estada hospitalària o la reducció del temps fins a l'estabilitat clínica. Encara que aquestes reduccions no siguin molt marcades, podria ser beneficiós l'ús de corticoteràpia per tal d'aconseguir una recuperació més ràpida dels pacients i una reducció del cost sanitari destinat a aquesta patologia.

A l'instaurar un nou tractament, cal valorar sempre el risc benefici i, per tant, no és suficient valorar només les variables d'efectivitat. Un cop analitzats els efectes adversos, podem determinar que la corticoteràpia provoca un augment de hiperglicèmies i més risc que els pacients requereixin insulina durant la seva estada hospitalària. Per contra, els estudis no han demostrat que aquest tractament es relacioni amb altres efectes adversos, però això podria ser conseqüència del fet que els estudis tenen inclosos un número de pacients insuficients per tal de detectar aquestes diferències entre grups.

Per tant, es pot concloure que es podria donar tractament amb corticoides en pneumònies hospitalitzades no greus, sabent que aquests no provoquen una disminució de la mortalitat però sí que poden comportar un temps d'hospitalització menor. A més, caldria vigilar de prop els pacients per tal de detectar possibles efectes adversos més greus, tot i que aquests són poc freqüents, com s'ha determinat en els estudis.

Per últim, cal anomenar els pacients amb pneumònies greus (PSI IV o V). Els estudis que s'han fet sobre aquests pacients sí que semblen demostrar que els corticoides provoquen

una disminució de la mortalitat. El gran contra d'aquests estudis és que inclouen un número de pacients insuficient. Per tant, sí que calen nous estudis amb un número de pacients adequats per tal de valorar aquesta relació entre mortalitat i pneumònies greus ja que, en cas de demostrar-se aquesta relació, podria suposar un avanç important en el tractament de les pneumònies i un gran impacte en les xifres de mortalitat.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Musher DM, Thorner AR. Community-Acquired Pneumonia. *N Engl J Med*. 2014;371(17):1619–28.
2. Prina E, Ranzani OT, Torres A. Community-acquired pneumonia. *Lancet*. Elsevier Ltd; 2015;386(9998):1097–108.
3. Siemieniuk RAC, Meade MO, Alonso-Coello P, Briel M, Evaniew N, Prasad M, et al. Corticosteroid Therapy for Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163(7):519–28.
4. Blum CA, Nigro N, Briel M, Schuetz P, Ullmer E, Suter-Widmer I, et al. Adjunct prednisone therapy for patients with community-acquired pneumonia: A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9977):1511–8.
5. Meijvis SCA, Hardeman H, Remmelts HHF, Heijligenberg R, Rijkers GT, Van Velzen-Blad H, et al. Dexamethasone and length of hospital stay in patients with community-acquired pneumonia: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. Elsevier Ltd; 2011;377(9782):2023–30.
6. Garcia-Vidal C, Calbo E, Pascual V, Ferrer C, Quintana S, Garau J. Effects of systemic steroids in patients with severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2007;30(5):951–6.
7. Tagami T, Matsui H, Horiguchi H, Fushimi K, Yasunaga H. Low-dose corticosteroid use and mortality in severe community-acquired pneumonia patients. *Eur Respir J*. 2014;45(2):463–72.

8. Confalonieri M, Urbino R, Potena A, Piattella M, Parigi P, Puccio G, et al. Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: A preliminary randomized study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2005. 242-248 p.
9. Snijders D, Daniels JMA, De Graaff CS, Van Der Werf TS, Boersma WG. Efficacy of corticosteroids in community-acquired pneumonia: A randomized double-blinded clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(9):975–82.
10. Torres A, Sibila O, Ferrer M, Polverino E, Menendez R, Mensa J, et al. Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313(7):677–86.
11. Nie W, Zhang Y, Cheng J, Xiu Q. Corticosteroids in the Treatment of Community-Acquired Pneumonia in Adults: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2012;7(10):1–8.
12. Cheng M, Pan Z, Yang J, Gao Y. Corticosteroid Therapy for Severe Community-Acquired Pneumonia : 2014;(C):557–63.
13. Horita N, Otsuka T, Haranaga S, Namkoong H, Miki M, Miyashita N, et al. Adjunctive Systemic Corticosteroids for Hospitalized Community-Acquired Pneumonia: Systematic Review and Meta-Analysis 2015 Update. *Sci Rep. Nature Publishing Group*; 2015;5(August):14061.
14. Wan Y-D, Sun T-W, Liu Z-Q, Zhang S-G, Wang L-X, Kan Q-C. Efficacy and Safety of Corticosteroids for Community-Acquired Pneumonia. *Chest. Elsevier Inc*; 2016;149(1):209–19.